Die Zersetzlichkeit pharmazeutisch-wichtiger Alkaloide unter dem Einfluss von Licht-, Luft und Wärme.

Die photochemisch-oxydative Veränderung von Kodein und Kodeinon.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Lothar Stadelmann
aus Bamberg.

Tag der mündlichen Prüfung 2. November 1937.

Buchdruckerei Robert Windsheimer, Erlangen-Bruck.
1938

1938/93

Referent: Profeſſor Dr. R. Dietzel
Dekan: Profeſſor Dr. J. Schwemmle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhalt.

Seite

I. Einleitung. 1

II. Verſuche zur Darſtellung von Kodeinon. 6

III. Unterſuchung der unter verſchiedenen Verſuchsbedingungen auftretenden Farberſcheinungen des Kodeinons 9

IV. Verſuche zur Darſtellung des braunen Kodein-Umwandlungsproduktes. 13

V. Unterſuchung der unter verſchiedenen Verſuchsbedingungen auftretenden Farberſcheinungen des Kodeins im UV-Licht. 15

VI. Qualitative und quantitative Unterſuchung des iſolierten Kodein-Umwandlungsproduktes. 28

VII. Verſuche zur Reduktion des braunen Kodein-Umwandlungsproduktes. 39

VIII. Spektographiſche Unterſuchung des ultraviolett beſtrahlten Kodeins. 41

IX. Zuſammenfaſſung. 45

I. Einleitung.

Der gewaltige Aufschwung der deutschen chemischen Industrie in den letzten Jahrzehnten hatte eine große Wandlung in der Herstellung von Arzneimitteln im Gefolge. Einmal zwang die Technik einen großen Teil der Arzneistoffe, die früher ausschließlich im Apothekenlaboratorium hergestellt wurden, in ihren Produktionskreis, wobei ihr ihre wirtschaftliche Überlegenheit und die Möglichkeit, bei der Darstellung der Heilstoffe modernste Hilfsmittel zu benutzen, zu Hilfe kam, zum anderen beschritt die Therapie mit der Ausdehnung ihrer Heilmethoden vielfach ganz neue Wege und benötigte hierzu besondere Arzneistoffe. Man braucht nur an die Serum- und Immuntherapie, die Organo- und Chemotherapie zu erinnern, um zu erkennen, welch tiefgreifende Änderungen hier eingetreten sind. Diese Wandlung in der Arzneiherstellung hat je nach den in Frage kommenden Beteiligten eine recht verschiedene Beurteilung erfahren. Ohne diese Frage hier näher zu erörtern, sei festgestellt, daß sie ohne Zweifel in gewissem Sinne notwendig war und Vorteile gezeitigt hat. Aber ebenso sicher ist, daß sie von Auswüchsen und Schädigungen begleitet war, die nicht länger mehr gebilligt werden können; sie führte zu sehr verworrenen Zuständen in der Arzneimittelherstellung, denen unbedingt ein Ende bereitet werden muß.

Wurde durch diese Wandlung die praktische Pharmazie in ihren Grundlagen auf das Empfindlichste getroffen, so sah sich die wissenschaftliche Pharmazie vor erhöhte Verantwortlichkeit und eine Reihe neuer Aufgaben gestellt. Ihr Streben mußte sich zwangsläufig besonders darauf richten, die Kenntnis der Arzneimittel, Drogen, Extrakte, Tinkturen usw. zu fördern; denn in der genauen Kenntnis der Arzneistoffe hinsichtlich der für ihren Verwendungszweck erforderlichen Beschaffenheit:

1. Chemiſche Zuſammenſetzung,
2. Zuſtandsänderung,
3. Zerteilungsgrad,
4. Art und Grad der Veränderungen beim Aufbewahren,
5. Reinheitsgrad,
6. Gehalt an wirkſamen Beſtandteilen

liegt neben ihrer rationellen Darſtellung eine der Hauptaufgaben der jetzigen Pharmazie.

Unter Würdigung dieſer Notwendigkeiten haben R. Dietzel und Mitarbeiter[1]) in den letzten Jahren wiederholt und eindringlich darauf hingewieſen, daß bei der Arzneimittelunterſuchung neben der Prüfung des Reinheitsgrades (Punkt 5 des obigen Normungsſchemas) die phyſikaliſch-chemiſchen Eigenſchaften der Arzneimittel, insbeſondere ihre Zuſtandsform und ihr Zerteilungsgrad (Punkt 2 und 3 des Schemas), ferner die Art und der Grad der Veränderungen, die ſie beim Aufbewahren und Sterilisieren unter Anwendung von Hitze erfahren (Punkt 4 des Schemas) einer eingehenden Berückſichtigung bedürfen. Denn es unterliegt keinem Zweifel, daß Mängel in dieſer Beziehung die therapeutiſche Wirkſamkeit der Arzneimittel weſentlich beeinträchtigen, ja u. U. ganz in Frage ſtellen können.

R. Dietzel und Mitarbeitern gelang es im Verlauf von in dieſer Richtung ausgeführten Unterſuchungen, die chemiſchen Vorgänge aufzuklären, welche den Veränderungen pharmazeutiſch- und therapeutiſch wichtiger Alkaloide beim Erhitzen ihrer wäſſerigen Löſung zu Grunde liegen. So wurde von R. Dietzel und W. Huß[2]) nachgewieſen, daß die Veränderungen des Morphins beim Erhitzen ſeiner wäſſerigen Löſungen unter den Bedingungen der Sterilisation auf Oxydationsvorgängen beruht und daß hierbei Pſeudomorphin entſteht:

$4\ C_{17}H_{19}O_3N + O_2 \rightarrow 2\ (C_{17}H_{18}O_3N)_2 + 2\ H_2O$. Dieſe Aufklärung wurde auf ultraviolett-ſpektrographiſchem Wege nach der Methode von Hartley Baly erhalten. Eine eingehende Diskuſſion[3]) ergab daß die vorſichtige Deutung der nach diesem

1) R. Dietzel, Kolloid-Zeitſchr. 77, 220 (1936), Pharmaz. Zentralhalle 75, 469 (1934), 77, 733, 751, (1936); ſ. dort weitere Literatur.

2) Arch. Pharm. u. Ber. Dtſch. pharm. Geſ. 266, 641 (1928).

3) W. Huß, Studien über die Veränderungen des Morphins in wäſſeriger Löſung. Inauguraldiſſertation München 1928.

an sich qualitativen oder höchstens halbquantitativen Verfahren erhaltenen Absorptionskurven eine gute Orientierung über die absorbierenden Eigenschaften der untersuchten Stoffe erlaubt, besonders, wenn es sich um ausgesprochen selektive Absorptionen handelt, deren Lage und Anzahl im Spektrum sicher festgelegt werden kann.

Im Anschluß an das Morphin wurde von R. Dietzel, F. Schlemmer und R. Fischer[1]) auf ähnlichem Wege eine Reihe anderer Alkaloide untersucht: Atropin, Hyoscyamin, Skopolamin, Yohimbin, Hydrastin und Hydrastinin, ferner von R. Dietzel und K. Söllner[2]) Kodein, Chinin, Berberin, Brucin und die Chinaalkaloide; von R. Dietzel und O. Steeger[3]) Kokain und seine Bausteine.

Im Hinblick auf die in vorliegender Arbeit ausgeführten Untersuchungen ist wichtig, daß K. Söllner (loc. cit.) feststellte, daß Kodein unter den Bedingungen der Hitze-Sterilisation keine Veränderung erleidet und daß Sauerstoff erst bei sehr langer Einwirkungsdauer schwach oxidierend wirkt. Im Widerspruch dazu scheint zu stehen, daß an Kodeinpräparaten, die nach Übersee verschickt worden waren; häufig Veränderungen des Alkaloids bemerkt wurden, die sich in einer Rotfärbung des Kodeins äußerten.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war, diese Veränderungen des Kodeins einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen und auf diesem Wege zugleich einen weiteren Beitrag zur Chemie des Kodeins zu liefern. Daß Untersuchungen in dieser Richtung nicht nur vom rein chemischen Standpunkt, sondern auch in volkswirtschaftlicher Hinsicht notwendig und von großem Interesse sind, leuchtet ein, wenn man sich vergegenwärtigt, welch überragende Rolle das Kodein neben dem Morphin als stark-wirkendes Arzneimittel im Vergleich zu den übrigen Betäubungsmitteln spielt.

---

1) Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. pharmaz. Ges. 267, 468 (1929). Vgl. auch: R. Fischer, Untersuchungen über die Zersetzlichkeit pharmazeutisch wichtiger Alkaloide in wässeriger Lösung. Inauguraldissertation München 1928.

Pharm. Ztg. 75, 755 (1930); Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 268, 223 (1930).

Arch. Pharm. u. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 271, 251, 521, (1933).

Auf Grund einer Schätzung des Völkerbundes über den Verbrauch von Betäubungsmitteln für das Jahr 1937, die kürzlich veröffentlicht[1]) wurde, ist der Bedarf an den wichtigsten Alkaloiden für therapeutische und wissenschaftliche Zwecke für dieses Jahr der in der folgenden Tabelle zusammengestellte, wobei zu berücksichtigen ist, daß die von den Regierungen einiger Länder im voraus angemeldeten Mengen in den letzten Jahren den tatsächlichen Verbrauch erheblich überstiegen haben. Die Zahlen bedeuten dabei Kilogramme, berechnet auf wasserfreie Alkaloide.

Alkaloide	Zum direkten Verbrauch	Zur Umwandlung in Derivate	Zur Regulierung der Vorräte	Insgesamt
Kodein	24196	600	928	25724
Morphin	10619	30011	346	40976
Kokain	4724	—	252	4976
Thebain	20	623	1	644
Dionin	2951	600	928	3199
Diacetyl-morphin	992	1	—28	965

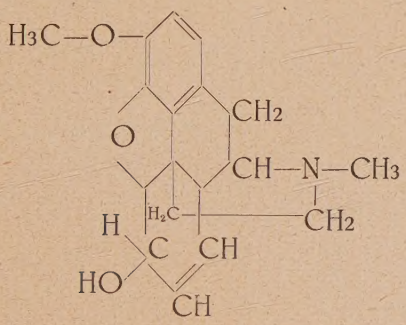
Einen Vergleich mit dem direkten Verbrauch früherer Jahre ermöglicht die folgende Tabelle, wobei die Zahlen wieder Kilogramme, bezogen auf die wasserfreien Alkaloide, bedeuten.

Alkaloide	1934	1935	1936	1937 (Vorschätzung)
Kodein	26487	25560	26509	24196
Morphin	9371	9021	9811	10619
Kokain	5766	4990	4470	4724
Dionin	2833	2767	3284	2951
Diacetyl-morphin	1557	1103	973	992

Die Tabellen zeigen, welch überragende Bedeutung dem Kokain als starkwirkendem Therapeutikum zukommt.

1) Chemische Industrie 60, 395 (1937).

Das Kodein wurde im Jahre 1832 von Robiquet[1]) aus dem Opium isoliert, in welchem es zu 0,2 bis zu 0,8% enthalten ist. Durch die Untersuchungen von Herzig und Meyer[2]) wurde es als Monomethyläther des Morphins erkannt. Als sekundärer Alkohol wird Kodein durch Chromsäure oder Permangat zu einem Keton, dem Kodeinon, oxydiert[3]).



Die jetzt gültige und allgemein anerkannte Strukturformel des Kodeins wurde 1925 von Robinson aufgestellt. Sie hat allgemeine Anerkennung gefunden, wenn auch manche Ergebnisse des Morphin-(Kodein)-Abbaus sich nicht ohne weiteres mit diesem Formelbild vereinbaren lassen.

Wie Knorr und Ach (loc. cit.) beiläufig bemerken, färben sich die Kodeinon-Kristalle „im Licht rosenrot". Es lag deshalb die Vermutung nahe, daß die oben erwähnte Rotfärbung des Kodeins auf einem oxydativen Uebergang des Kodeins in seine Ketoform, das Kodeinon beruhe. Dieser Gedanke wurde zunächst weiter verfolgt.

---

1) Ann. Chim. 51, 259; Liebigs Ann. 5, 106).
2) Monatsh. Chemie 15, 616 (1894):
3) Knorr und Ach: B. 36, 3070 (1903).

II. Verſuche zur Darſtellung von Kodeinon.

Um einen Einblick in die Veränderungen des Kodeins zu bekommen, wurden zunächſt die unter verſchiedenen Verſuchsbedingungen eintretenden Farberſcheinungen näher unterſucht.

Das Kodeinon iſt eine ſchwer zu beſchaffende Subſtanz. Schon Knorr und Ach (loc, cit.) bemerken, daß die Ausbeute an Kodeinon zu wünſchen übrig laſſe; in einer ſpäteren Arbeit[1]) bezeichnen C. Mannich und H. Löwenheim dieſen Ausdruck ſogar noch als „ſehr euphemiſtiſch". Es mußte deshalb eine verbeſſerte Ausbeute an Kodeinon angeſtrebt werden. Dies wurde verſucht:

1. durch Variation des Vertahrens von Knorr und Ach (loc. cit).
2. durch Verwendung anderer Oxidationsmittel (Knorr und Ach oxydierten mit Kaliumpermanganat).

Die Arbeitsvorſchriften von Knorr und Ach[2]) ſeien hier wiedergegeben:

I. 32 g Kodein werden in 1500 ccm Aceton gelöſt und 16 g Kaliumpermanganat im Laufe von 2—3 Stunden zugegeben. Nach Entfernung des Mangandioxyds wird die Löſung auf etwa 1 Liter Flüſſigkeit eingedampft und zweimal mit 400 ccm Äther ausgezogen. Die aus dem Äther hinterbleibenden Kriſtalle werden durch wiederholtes Umkriſtalliſieren aus Eſſigeſter gereinigt.

Nach dieſem Verfahren wurde Kodeinon in Ausbeuten von nur 2—3% erhalten. Reaktionsgleichung:

$$C_{18}H_{21}NO_3 + O \rightarrow C_{18}H_{19}NO_3 + H_2O.$$

Es wurde daher verſucht, durch Variation der Verſuchsbedingungen und zwar durch Erhöhung der Temperatur und länger dauernde Einwirkung des Oxydationsmittels eine intenſivere Oxydationswirkung des Permanganats zu erreichen:

1. Nach Zugabe von 1,5 g Permanganat zu einer Löſung von 3 g Kodein in 150 ccm Acceton wurde die Flüſſigkeit unter Rückflußkühlung 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt.

2. Die acetoniſche Löſung von Kodein wurde 2 Tage und 2 Nächte lang in der Oxydationslösung belaſſen.

---

1) Ardh. Pharm. 258, 299 (1920).
2) B 36, 3070 (1903).

3. Kodein wurde in Waſſer unter Zuſatz einiger Kubikzentimeter Schwefelſäure gelöſt, eine wäſſerige Kaliumpermanganatlöſung zugegeben und das Gemiſch eine Stunde lang zum ſchwachen Sieden erhitzt.

4. In eine ſiedende wäſſerige Löſung von Kodein wurde langſam eine wäſſerige Kaliumpermanganatlöſung eingetropft und hierauf das Erhitzen unterbrochen.

Dieſe Bemühungen waren jedoch nicht von Erfolg begleitet. Es wurden auch hier nur Ausbeuten von höchſtens 3% Kodein erzielt.

Etwas, wenn auch nur wenig beſſere Ausbeuten wurden erzielt nach Vorſchrift II von Knorr und Ach[1]):

32g Kodein werden in 200 ccm Waſſer und 40g Schwefelſäure gelöſt. In dieſe Löſung werden 20g Kaliumdichromat auf einmal eingetragen. Die Temperatur ſteigt bis auf 50°, wobei das zuerſt gebildete Kodeinchromat wieder in Löſung geht. Sobald völlige Löſung eingetreten iſt, wird mit Eis gekühlt, mit Soda faſt neutraliſiert und ſchließlich mit Natronlauge bis zur Löſung des ausgefallenen Chromhyroxyds verſetzt. Durch Ausſchütteln mit 1,5 Liter Äther wird das Kodeinon der alkaliſchen Flüſſigkeit entzogen. Der Äther hinterläßt das Kodeinon, das durch mehrmaliges Umkriſtalliſieren aus Eſſigeſter von beigemengtem Kodein befreit werden kann. F. P. 185—186°.

Auch hier wurde verſucht, durch Erhöhung der Reaktionstemperatur und länger dauernde Einwirkung des Oxydationsmittel eine Verbeſſerung der Ausbeute an Kodeinon zu erhalten:

1. Es wurde 2 Stunden lang bei 50° oxydiert.

2. Die Kodeinlöſung wurde nach Zugabe der Dichromatlöſung 2 Stunden lang auf 60—70° erwärmt.

3. Die oxydierte Löſung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur ſtehen gelaſſen.

Es wurden dabei jeweils zwar geringe Mengen von Kodeinon (etwa 5%) erhalten, jedoch war keine Verbeſſerung der Ausbeute gegenüber der Originalmethode feſtzuſtellen.

Schließlich wurde nach einem Verfahren gearbeitet, das von Merk-Krauß[1]) angegeben wurde. Dieſe Methode, die

1) B 36, 3070 (1903).

in einigen Punkten modifiziert wurde, wodurch die Ausbeute gesteigert werden konnte, lieferte die relativ besten Ausbeuten (25%), sodaß sie ausschließlich zur Herstellung des für vorliegende Untersuchungen benötigten Kodeinons benutzt wurde.

Das angewandte Arbeitsverfahren war folgendes:

20 Teile Kodein werden in 80 Teilen Wasser unter Zusatz von 25 Teilen Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 10 Teilen Kaliumdichromat in 20 Teilen Wasser versetzt. Es bildet sich ein hellgelber Niederschlag (Kodeindichromat). Unter gutem Rühren (um eine Zusammenballung der öligen Ausfällung zu verhindern), wird auf dem Wasserbad auf 50—60° erwärmt. Hierbei färbt sich die Lösung dunkel. Sobald klare Lösung eingetreten ist, wird stark mit Eis gekühlt, wobei sich allmählich dunkelbraune Kristallmassen abscheiden. Man läßt nun ½ Stunde unter Eiskühlung stehen. Dann erwärmt man wieder auf dem Wasserbad auf 60°, nachdem man einige Kubikzentimeter der Dichromatlösung zugegeben hat, unterbricht das Erwärmen wieder, sobald Lösung eingetreten ist, kühlt mit Eis und wiederholt das abwechselnde Erwärmen und Kühlen noch zweimal.

Durch diese Maßnahme wird offensichtlich die Oxydationswirkung des Dichromats erhöht im Sinne der Kodeinonbildung. Wird dagegen die Oxydation bei ausschließlicher Erwärmung ohne mehrmalige Unterbrechung durchgeführt, so scheint eine tiefgreifende Veränderung im Kodeinmolekül einzutreten; denn ich erhielt dann ölige Produkte, die auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden konnten und keinen Kodeinoncharakter besaßen. Nach viermaligem abwechselndem Erhitzen und Erkaltenlassen werden dann die braunen Kristallmassen von der Mutterlauge durch Filtration getrennt, fein zerrieben, in einen Scheidetrichter gebracht, mit Ammoniak (s = 0,98) versetzt, wobei sich die Substanz fast ganz auflöst. Alsdann wird wiederholt mit viel absolutem Äther auf der Schüttelmaschine kräftig durchgeschüttelt. Die Mutterlauge wird ebenfalls ammoniakalisch gemacht und getrennt ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge werden eingedampft, wobei weiße Kristallmassen zurückbleiben, die neben Kodeinon noch unverändertes Kodein enthalten. Sie werden aus absolutem Alkohol wiederholt um-

1) C. 1925, 1813, D.R.P. 408 870 Kl. 12 p vom 12. 9. 1923.

kriſtalliſiert, bis ein konſtanter Schmelzpunkt von 186° erreicht iſt. Das Kodeinon färbt ſich im Schmelzpunktsröhrchen bei 170° rot und ſchmilzt bei 186° zu einer roten Flüſſigkeit. Knorr und Ach[1]) geben an, daß das nach ihrem Verfahren erhalrene Kodeinon bei Berührung mit der Haut eine ſtarke Anſchwellung und Rötung, namentlich des Geſichts, verurſache. Von einer ſolchen phyſiologiſchen Wirkung konnte ich nichts bemerken.

Das erhaltene Kodeinon wurde charakteriſiert durch sein Oxim:

Das ſalzſaure Salz des Kodeinons wurde in wäſſeriger Löſung mit überſchüſſigem, ſalzſaurem Hydroxylamin verſetzt und zu dem Gemiſch nach einiger Zeit überſchüſſiges Natronkarbonat hinzugefügt. Es ſchied ſich das Oxim des Kodeinons kriſtalliniſch ab. Nach Umkriſtalliſation aus Alkohol zeigte es einen Schmelzpunkt von 212° unter Bräunung.

III. Unterſuchung der unter verſchiedenen Verſuchsbedingungen auftretenden Farberſcheinungen des Kodeinons.

Die Unterſuchungen erſtreckten ſich auf die Veränderungen des Kodeinons:

1. im Licht und im Dunkeln:
2. in verſchiedener Gas-Atmosphäre,
3. bei verſchiedenen Temperaturen,
4. in verſchiedenen Löſungsmitteln,
5. bei verſchiedener Waſſerſtoffion-Konzentration.

1. 1/30 molare äthylalkoholiſche Löſungen von Kodeinon wurden in je drei dünnen Glasröhrchen, mit einem Korkſtopfen gut verſchloſſen, längere Zeit a) im Sonnenlicht, b) in diffusem Tageslicht und c) im Dunkeln aufbewahrt. Das Kodeinon war für dieſen Zweck im dunklen Raum bei ſchwacher künſtleriſcher Beleuchtung hergeſtellt und in die Glasröhrchen gebracht worden, ſodaß eine vorherige Belichtung mit Tageslicht und eine eventuelle Veränderung ausgeſchloſſen war.

Verſuchsergebniſſe:

a) Nach fünfſtündigem Stehen im direkten Sonnenlicht zeigte die Löſung eine ſchwache Roſafärbung, die im Verlauf von

1) B 36, 3072.

weiteren fünf Stunden langsam in eine ausgesprochene Rotfärbung überging.

b) In diffusem Tageslicht war nach acht Stunden eine Gelb-Rotfärbung zu beobachten, die sich innerhalb eines Tages nach rot vertiefte.

c) Die im Dunkeln aufbewahrte Lösung war nach 3 mal 24 Stunden rosa gefärbt und ging nach einigen Wochen ebenfalls in eine tiefe rote Farbe über. Tageslicht, besonders Sonnenlicht, was reich an kurzwelligen Strahlen ist, beschleunigt also die sich in einer Rotfärbung äußernde Veränderung des Kodeinons, ist aber nicht Bedingung.

2. Zu diesen Versuchen wurden 1/300 molare äthylalkoholische Kodeinlösungen verwendet. Die Versuche wurden unmittelbar hintereinander angesetzt, damit konstante Versuchsbedingungen gewährleistet waren. Die verwendeten Gas-Atmosphären waren Stickstoff-, Kohlendioxyd und Sauerstoff. Die Kodeinonlösung wurde unter Einleitung von Stickstoff, der einer Bombe entnommen und über konzentrierte Schwefelsäure getrocknet sowie durch glühendes Kupfer vom Sauerstoff befreit worden war, im Reagenzglas eingeschmolzen. Das zum Einleiten des Stickstoffs dienende Glasrohr war zu einer Kallipare ausgezogen worden und wurde bei allen Versuchen jeweils mit eingeschmolzen, sodaß dem Luftsauerstoff das Eindringen in das Reagenzglas während des Abschmelzens verwehrt war. Die Reagenzgläser waren vorher am offenen Ende soweit ausgezogen worden, daß gerade das dünne Gaseinleitungsröhrchen in die Lösung eingeführt werden konnte.

In gleicher Weise wurde die Kodeinonlösung weiterhin in einer Kohlendioxydatmosphäre sowie eine dritte Probe in einer Sauerstoffatmosphäre eingeschlossen.

Versuchsergebnisse:

Die Kodeinonlösungen in Stickstoff-, Kohlendioxyd- und Sauerstoffatmosphäre waren nach 3 mal 24 Stunden ziemlich gleichmäßig gelb-rot gefärbt. Auffallend war eine vorübergehende Gelbgrünfärbung der Kodeinonlösungen, welche in der Kohlendioxyd- und in Sauerstoff-Atmosphäre etwa 24 Stunden nach Versuchsbeginn auftrat; dagegen wurde diese Gelb-grünfärbung

nicht beobachtet an der Kodeinonlöſung, die in der Stickſtoffatmoſphäre aufbewahrt worden war. Ein Einfluß der Gasatmoſphäre auf die Färbungsgeſchwindigkeit der Kodeinonlöſung war nicht feſtzuſtellen. Eine Oxydation kann alſo nicht die Urſache der Rotfärbung des Kodeinons ſeins.

3.a) Kodeinon wurde im kalten Äthylalkohol zu einer Konzentration von $\frac{n}{30}$ gelöſt und die Löſung in einen Quarzkolben gebracht, der mit einem Schlangenkühler verſehen war. Ultraviolettes Licht und Luftſauerſtoff hatten ungehinderten Zutritt zur Kodeinonlöſung. Der Kühler wurde mit Eiswaſſer beſchickt, während der Quarzkolben außen mit einer Kochſalz-Eiskältemiſchung gekühlt wurde, jedoch ſo, daß der Zutritt der Sonnenſtrahlen nicht gehindert wurde. Der Kolben wurde in direktes Sonnenlicht geſtellt und 4mal24 Stunden bei einer Temperatur von etwa -3^0 ſtehen gelaſſen. Nach dieſer Zeit war keinerlei Verfärbung zu erkennen. Sodann wurden einige Kubikzentimeter der Löſung eingedampft, der erhaltene Rückſtand erwies ſich als unverändertes Kodeinon vom F.P. 186^0. Eine Miſchſchmelzpunktsprobe mit reinem Kodeinon ergab keine Schmelzpunktsdepreſſion. Der Quarzkolben mit der reſtlichen Löſung wurde nun ohne Kühlung bei einer Temperatur von 21^0 dem Sonnenlicht ausgeſetzt. Nach 4 Stunden war die Löſung kräftig gelb-rot gefärbt.

b) 20 ccm einer $\frac{m}{30}$ — alkoholiſchen Kodeinonlöſung wurden auf dem Waſſerbad unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt, nach dreiſtündigem Erhitzen war die Löſung ſtark gelb gefärbt; die Farbe ging allmählich in Rot über.

c) 20 ccm einer $\frac{m}{300}$ wäſſerigen Kodeinonlöſung wurden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach $^3/_4$ Stunden zeigte die Löſung eine Gelbrotfärbung unter gleichzeitiger Abſcheidung eines aus braunen Flocken beſtehenden Niederſchlages.

Aus dieſen Verſuchen geht hervor, daß die Zerſetzung und Zerſetzungsgeſchwindigkeit des Kodeinons ſtark abhängig ſind von der Temperatur. Bei niedriger Temperatur tritt keine merkliche Veränderung des Kodeinons ein, während durch er-

höhte Temperatur die Verfärbung des Kodeinons außerordentlich beschleunigt wird.

4. Es wurden $\frac{m}{600}$ Kodeinonlösungen hergestellt und gleichzeitig drei Tage lang dem diffusen Tageslicht ausgesetzt. Als Lösungsmittel wurden verwendet: Wasser, Äthylalkohol (96 %iger und absoluter), Äther (gewöhnlicher und absoluter); Chloroform, Benzol, (gewöhnliches und wasserfreies). Die absoluten Lösungsmittel Äther und Benzol waren mit metallischem Natrium getrocknet. Bei allen diesen Lösungen trat die Färbungserscheinung ungefähr gleichzeitig und in gleicher Intensität auf. In der ätherischen und benzolischen Lösung entstand eine feine Trübung; in den ätherischen Lösungen setzte sich allmählich ein gelbbrauner, feinflockiger Niederschlag ab; dasselbe war der Fall in den benzolischen Lösungen, wobei die Niederschläge von grünlicher Farbe waren. Die darüberstehenden Lösungen waren jeweils farblos. Der Versuch in ätherischer Lösung wurde mit größeren Mengen Kodeinon wiederholt, der flockige Niederschlag abfiltriert, mit Äther gut gewaschen und getrocknet. Bei Bestimmung des Schmelzpunktes erweichte der Körper bei 180° und schmolz zu einer klaren Flüssigkeit bei 272°.

Die unter Variation des Lösungsmittels ausgeführten Belichtungsversuche zeigen, wie vorstehende Versuchsergebnisse lehren, daß die Kodeinonzersetzung von der Natur des Lösungsmittels unabhängig ist. In allen Fällen entstehen Niederschläge, die in Äther und Benzol praktisch unlöslich sind.

5. Wässerige Kodeinonlösungen gleicher Konzentration wurden in alkalischer, schwach salzsaurer und stark salzsaurer Lösung dem Tageslicht ausgesetzt. Es war nach den verschiedensten Beobachtungszeiten keinerlei Einfluß der Wasserstoffion-Konzentration auf die Verfärbungsgeschwindigkeit und auf die Art der Verfärbung festzustellen.

6. Um gleichzeitig Hydrolyse und Oxydation auszuschließen, wurde eine absolut-ätherische Kodeinonlösung in ein besonders konstruiertes, unten beschriebenes Gefäß gefüllt, das nach vollständiger Verdrängung der Luft mit reinem, sauerstoffreiem Stickstoff angefüllt war. Nach dieser Maßnahme erfolgte die Belichtung. Das benützte Gaseinleitungsgefäß enthielt zur Ein-

und Ableitung des Gases zwei Glasröhren, die durch Glashähne verschließbar waren. Das Gaseinleitungsrohr reichte fast bis zum Boden des Gefäßes und trug unten einen Jenaer Gasverteiler. Der zugeführte Gasstrom wurde durch die Siebplatte des Verteilers gedrückt und durchsetzte die Lösung in Form feiner Bläschen, kam also dadurch mit der gesamten Flüssigkeit in innige Berührung. Das Glasrohr, das am oberen Ende des Gefäßes angesetzt ist, diente zur Gasableitung.

In diesem Gefäß wurde durch eine absolut-ätherische Lösung von Kodeinon zunächst ein trockener, sauerstoffreier Stickstoffstrom hindurchgeleitet, um den Sauerstoff aus dem Gefäß zu entfernen. Unter Stickstoffdruck wurde dann das Gefäß durch die beiden Glashähne geschlossen und dem Tageslicht ausgesetzt. Nach einem Tag bereits schieden sich aus der Kodeinonlösung gelb-rote Flocken aus. Faßt man die Ergebnisse der Untersuchungen über die Veränderungen des Kodeinons im Licht und im Dunkeln, in verschiedener Gasatmosphäre, bei verschiedenen Temperaturen, in verschiedenen Lösungsmitteln, bei verschiedener Wasserstoffion-Konzentration zusammen, so kann folgender Schluß gezogen werden:

Die in einer Rotfärbung sich äußernde Zersetzung des Kodeinons in gelöstem Zustand beruht nicht auf Oxydation oder Hydrolyse; sie ist unabhängig von der Art des Lösungsmittels und unabhängig vom pH der Lösung. Ultraviolettes Licht bewirkt eine Beschleunigung der Zersetzungsgeschwindigkeit, ist aber nicht die Ursache der Veränderung. Von erheblichem Einfluß ist dagegen die Temperatur, bei der das Kodeinon aufbewahrt wird. Bei niedriger Temperatur kann die Veränderung des Kodeinons weitgehend, ja unter Umständen völlig hintangehalten werden, während mit zunehmender Erhöhung der Temperatur der Zersetzungsvorgang eine Beschleunigung erfährt.

IV. Methoden zur Darstellung des braunen Kodein-Umwandlungsproduktes.

Die folgenden Versuche wurden größtenteils in alkoholischer Lösung vorgenommen, weil Kodein in Alkohol sehr leicht löslich und der gelöste Stoff andererseits durch Abdestillieren des Alkohols leicht aus der Lösung wiedergewonnen werden kann.

Zum Studium der Veränderungen des Kodeins, die sich in einer Verfärbung äußerten, war es nötig, einen Weg zu finden, auf dem das Umwandlungsprodukt des Kodeins in einer zur Untersuchung ausreichenden Menge gebildet wird. Zu diesem Zweck wurden folgende Versuche unternommen.

1. Kodein in alkoholischer Lösung wurde in einem Quarzkolben ans Tageslicht gestellt. Nach acht Wochen war die Lösung hellorange gefärbt.

2. Kodein in alkoholischer Lösung wurde unter Rückflußkühlung drei Tage lang auf dem Wasserbad erhitzt. Es war keinerlei Verfärbung zu beobachten.

3. Kodein in wässeriger Lösung wurde zum Sieden erhitzt und acht Stunden bei Siedetemperatur belassen. Die Lösung färbte sich dabei deutlich gelbrosa. Weiteres Erhitzen führte ganz allmählich zu einer Farbvertiefung.

4. Fein gepulvertes Kodein wurde einige Stunden lang im Trockenschrank auf 110° erhitzt. Das Alkaloid färbte sich nach dieser Zeit oberflächlich hellbraun.

Diese Verfahren führten zwar fast alle zur Bildung des gesuchten Verfärbungsproduktes, jedoch waren Ausbeuten und Bildungsgeschwindigkeit sehr gering.

5. Kodein in alkoholischer Lösung wurde in einem Quarzkolben dem Ultravioletten Licht einer Quecksilber-Quarzlampe ausgesetzt. Nach zweistündiger Belichtungszeit war die Lösung kräftig gelbrosa gefärbt. Dabei war deutlich an zwei Schichten erkennbar, wie die Verfärbung von oben nach unten fortschritt. Im Verlauf von weiteren fünf Stunden war eine intensiv rote Farbe erreicht, die sich bei weiterem Belichten allmählich zu einer undurchsichtig dunkelbraunen Färbung vertiefte.

6. Fein gepulvertes Kodein wurde auf einem Uhrglas unter der Quarzlampe belichtet. Nach 3 Stunden war das Pulver an der Oberfläche gelb-braun gefärbt. Im Gegensatz zu Kodein nahm festes Kodeinon schon nach 5 Minuten langer Belichtung unter der Quarzlampe eine rote Farbe an, und analog färbte sich eine alkoholische Kodeinonlösung schon nach kurzer Zeit rot.

Die Färbungsgeschwindigkeit der Kodein- und Kodeinonlösung gleicher Konzentration wurde stufenphotometrisch fest-

gelegt, d. h. es wurde die Zunahme der Lichtabsorption der Lösung in Abhängigkeit von der Belichtungszeit gemessen. (s. Tabelle 1).

Tabelle 1

Belichtungszeit Stunden	Lichtabsorption %	
	Kodein	Kodeinon
0,5	0	13
1	7	36
1,5	14	57
2	21	72
2,5	27	81
3	33	86
3,5	39	90
4	44	93
5	51	96
6	56	97
8	64	
10	69	

Bei allen in vorliegender Arbeit mit dem Pulfrich-Stufenphotometer ausgeführten photometrischen Messungen wurde das Lichtfilter S 47 vorgeschaltet und eine Küvette von der Länge 20 mm verwendet.

Der im Vergleich zur Kodeinkurve viel steilere Anstieg der Kodeinonkurve zeigt deutlich, daß die Verfärbungsgeschwindigkeit des Kodeinons bedeutend höher ist als die des Kodeins. Während z. B. die Kodeinonlösung nach 5-stündiger UV-Belichtung eine Lichtabsorption von 96 % zeigt, absorbiert die Kodeinlösung nach derselben Belichtung zeit erst 51 % des durchgehenden Lichtes.

V. Untersuchung der unter verschiedenen Versuchsbedingungen auftretenden Farberscheinungen des Kodeins im ultravioletten Licht.

Es war nun die Frage zu klären, von welchen Einflüssen die Verfärbung des Kodeins im ultravioletten Licht abhängig ist.

Zu diesem Zweck wurden belichtet:

1. Salze des Kodeins,
2. Kodein in verschiedener Gasatmosphäre,
3. Kodein bei verschiedener Wasserstoffion-Konzentration,
4. Kodein in verschiedenen Lösungsmitteln,
5. alkoholische Kodeinlösung mit unfiltriertem und glasfiltriertem Licht,
6. alkoholische Kodeinlösung bei verschiedener Temperatur,
7. acetyliertes Kodein.

1) Es wurde phosphorsaures und salzsaures Kodein den ultravioletten Strahlen der Quarzlampe ausgesetzt. Die Herstellung dieser beiden Salze geschah folgendermaßen:

a) Kodeinhydrochlorid:

Heiße, verdünnte Salzsäure wird mit gepulvertem Kodein gesättigt. Beim Erkalten kristallisiert das Hydrochlorid sofort aus. Es wurde abgesaugt, mit Alkohol gut gewaschen und getrocknet. Das salzsaure Kodein: $C_{18}H_{21}NO_3$, HCl + 2 H_2O, bildet weiße, nadelförmige, in 25 Teilen Wasser von 15° C lösliche Kristalle. Das entwässerte Salz schmilzt bei 264°.

b) Kodeinphosphat:

Eine gesättigte Lösung von Kodein in 25%iger Phosphorsäure wird mit absolutem Äthylalkohol versetzt, wobei das phosphorsaure Kodein ausfällt. Es wird abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Das phosphorsaure Kodein: $C_{18}H_{21}NO_3$, H_3PO_4 + 2 H_2O, bildet ein weißes kristallinisches Pulver, welches in Wasser leicht löslich ist. Diese beiden Salze wurden in wässeriger Lösung unter die Quarzlampe gebracht. Nach einigen Stunden trat auch hier die Rotfärbung auf.

2) Für die folgenden Versuche wurden 1/50 molare äthylalkoholische Lösungen von Kodein verwendet.

a) Belichten in Stickstoffatmosphäre:

Versuchsanordnung:

Der einer Bombe entnommene Stickstoff wurde zur Beseitigung von Wasserdampf und Kohlendioxyd durch zwei mit Ätzkali und frisch entwässertem Kalziumchlorid beschickte Rohre und zur weiteren Trocknung durch zwei mit konzentrierter

Schwefelsäure gefüllte Waschflaschen geleitet. Zur Entfernung von Sauerstoff wurde das Gas durch eine 50 cm lange Verbrennungsröhre geschickt, die mit drei Kupferdrahtnetzrollen versehen war und auf etwa 900° erhitzt wurde. Das so gereinigte Gas wurde nun durch die Untersuchungsflüssigkeit geleitet, die in einen Quarzkolben eingeschlossen wurde, da die Belichtung mit UV-Licht erfolgte und Quarz für dieses diaktin ist. Bei der Gasdurchleitung wurde in der Weise verfahren, daß durch einen Korkstopfen ein Glasrohr geführt wurde, das bis zum Boden des Quarzkolbens reichte. Das Glasrohr war am unteren Ende kugelig ausgeblasen und mit fünf kleinen Löchern versehen, um eine gute Durchmischung der Flüssigkeit mit dem Gas zu erwirken. Gasein- und -ableitungsrohr waren außen schräg nach unten gebogen, um zu verhindern, daß der Kolbeninhalt durch Gummilösung, erzeugt durch aufsteigende Alkoholdämpfe, verunreinigt wurde.

Außerdem war durch den Korkstopfen das Zu- und Ableitungsrohr eines Schlangenkühlers geführt, der bis zum Boden des Quarzgefäßes reichte. Das Gasableitungsrohr war noch mit einer Alkohol-Waschflasche verbunden, um ein Eindringen des Luftsauerstoffs auch hier hintanzuhalten. Die Verbindung der Absorptionsgeräte untereinander und mit der Bombe sowie dem Gaseinleitungsgefäß wurde durch enge Vakuumschläuche hergestellt. Schließlich wurden alle Verbindungsteile mit alkoholisch-ätherischer Kollodiumlösung sorgfältig abgedichtet, sodaß die Apparatur bei geschlossener Ableitung dem Gasdruck der Bombe standhielt. Diese Apparatur diente zu folgenden Versuchen:

a) Eine Kodeinlösung wurde in den Quarzkolben gefüllt, mit der Einleitungsapparatur verbunden und zwecks Entfernung des Sauerstoffs 20 Minuten lang Stickstoff durch die Apparatur hindurchgeleitet, der Kühler mit Wasser von 18° beschickt und nun die Quarzlampe als Belichtungsquelle in Betrieb gesetzt. Nach nicht ganz 8 Stunden wurde der Versuch abgebrochen. Die Kodeinlösung war schwach gelb gefärbt.

b) Der gleiche Versuch wurde wiederholt — ohne Kühlung des Kolbeninhalts — bei einer Temperatur von 37° Grad in der Lösung, die durch die Erwärmung des Quarzkolbens im ultravioletten Licht hervorgerufen wurde. Gleichzeitig wurde

eine gleichkonzentrierte Kodeinlöſung im offenen Quarzkolben der UV-Belichtung ausgeſetzt. Nach 2 Stunden war dieſe Vergleichslöſung deutlich gelbrot gefärbt, während die Kodeinlöſung im Stickſtoffſtrom erſt nach 8½ Stunden einen ſchwachen rötlich gelben Schimmer zeigte. Die Belichtung wurde abgebrochen, die Kodeinlöſung in einen Erlenmeyerkolben gegoſſen und bei Halbdunkellicht aufbewahrt. Hier trat nun eine merkwürdige Farberſcheinung auf. Nach etwa einſtündigem Stehen war die Löſung dunkel gelbgrün gefärbt. Ein Teil der Löſung wurde unter der Quarzlampe weiter belichtet. Nach 2 Minuten färbte ſich die Löſung rot. Der Reſt der grünen Löſung wurde bei Zimmertemperatur (20°) über Nacht im Dunklen ſtehen gelaſſen. Am nächſten Tag war dieſe Löſung ebenfalls rot. Und zwar war die Farbtönung dunkler als die nach 8½-ſtündiger Belichtung im Stickſtoffſtrom reſultierende.

Offenſichtlich handelt es ſich bei dieſer Grünfärbung um eine Zwiſchenſtufe in der Reihe der Reaktionen, die von Gelb nach Rot führen. Sie wurde hier zufällig feſtgehalten, wird aber bei dauernder Belichtung mit ultraviolettem Licht durch die ſofortige Rotfärbung überdeckt. Bei Belichtung von Kodeinonlöſungen im Tageslicht wurde des öfteren, wie oben beſchrieben, (2. Veränderungen des Kodeinons) eine Gelbgrünfärbung beobachtet.

c) Der Einfluß der Stickſtoffatmoſphäre auf die Färbungsgeſchwindigkeit des belichteten Kodeinons war damit unverkennbar. Es ſchien nun möglich, daß doch noch Reſte von Sauerſtoff vorhanden waren, die nach 8-ſtündiger Belichtung eine Umwandlung des Kodeins veranlaſſen.

Es wurde deshalb noch ein Verſuch in der Stickſtoffatmoſphäre angeſetzt, bei dem die Anweſenheit von Sauerſtoff peinlich genau ausgeſchaltet wurde. Zu dieſem Zweck wurde der zum Löſen des Kodeins verwendete Alkohol mit Pyrogallol geſchüttelt und im Stickſtoffſtrom in den Quarzkolben, in dem ſich eine abgewogene Menge Kodein befand, hineindeſtilliert. Dann wurde der Kolben ſofort mit dem Gaseinleitungsgefäß verbunden und ein lebhafter Stickſtoffſtrom durch die Flüſſigkeit hindurch geleitet. Zwiſchen das Ätzkalkrohr und die Schwefelſäureflaſchen wurden außerdem zur Abſorption des Sauerſtoffes

zwei Waschflaschen geschaltet, die mit einer Lösung von Natriumhyposulfit ($Na_2S_2O_4$) in 50%iger Natronlauge gefüllt waren. Sobald das Kodein im Alkohol bei dauerndem Durchleiten von Stickstoff gelöst war, wurde mit der Belichtung begonnen. Da nach fast 10-stündiger Belichtung keinerlei Veränderung und Verfärbung zu beobachten war, wurde der Versuch abgebrochen. Die Lösung wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die farblose Lösung wurde daraufhin 5 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Diese beiden Versuche mit der zehn Stunden lang im Stickstoffstrom belichteten Kodeinlösung wurden unternommen, um eine eventuelle Veränderung des Kodeins, die sich erst nach mehrstündigem Stehen oder erst nach dem Erhitzen in einer Verfärbung der Lösung äußern würde, festzustellen. Es war jedoch nach keiner dieser beiden Maßnahmen irgendeine Verfärbung erkennbar. Die Lösung wurde eingedampft und die weißen Kristalle getrocknet. Die Substanz schmolz bei 156°. Eine Mischschmelzpunktsprobe mit reinem Kodein ergab keine Schmelzpunktsdepression. Das Kodein war also bei der fast zehnstündigen UV-Belichtung im Stickstoffstrom unverändert geblieben.

d) Eine alkoholische Kodeinlösung wurde unter Einleitung von Sauerstoff ohne Kühlung, also bei einer Temperatur von 37°, welche durch die starke Erwärmung der brennenden Quecksilberlampe bedingt ist, belichtet. Der Sauerstoff wurde einer Bombe entnommen und mit Ätzkali und Kalziumchlorid gereinigt und getrocknet. Nach 5-stündiger Belichtungszeit war die Lösung rot gefärbt. Durch mehrstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad unter Rückfluß trat Farbvertiefung ein.

e) Eine alkoholische Kodeinlösung wurde ultraviolett belichtet, wobei das Becherglas außen stark mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt wurde. Die Temperatur in der Flüssigkeit erreichte höchstens 0°. Dabei wurde die Alkaloidlösung gerührt, um eine gute Durchkühlung der Flüssigkeit zu erreichen. Die Lösung befand sich in einem Becherglas, das unbedeckt unter der Quarzlampe belichtet wurde. Die ultravioletten Strahlen gelangten also direkt in die Kodeinlösung. Nach sieben Stunden war die Lösung vollkommen farblos. Der Versuch wurde abgebrochen und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur

ſtehen gelaſſen. Am andern Morgen zeigte die Löſung gelbrote Färbung. Beim Kochen der Löſung trat Farbvertiefung nach Rot ein.

3) Eine wäſſerige, d. h. alkaliſche Kodeinlöſung wurde in einem Reagenzglas aus Uviolglas mittels der Quarzlampe ultraviolett belichtet. Gleichzeitig wurde eine Löſung von Kodein in verdünnter Salzſäure in gleicher Weiſe belichtet. Es zeigte ſich, daß das pH der Löſung ohne Einfluß auf die Färbungsgeſchwindigkeit des Kodeins iſt, denn die alkaliſche und die ſaure Kodeinlöſung verfärbten ſich nach derſelben Belichtungszeit in gleichem Maße.

4) a) Eine abſolut ätheriſche Löſung von Kodein wurde in einem Uviol-Reagenzglas mit aufgeſetztem Rückflußkühler ultraviolett belichtet. Nach zwei Stunden fiel eine geringe Menge eines orange-farbenen Körpers in feinen Flocken aus, während die darüberſtehende Löſung farblos blieb.

b) Eine benzoliſche Löſung von Kodein wurde in gleicher Weiſe belichtet. Nach etwa zwei Stunden fiel ein ſchmutziggelber Körper aus.

c) Eine Löſung von Kodein in Tetrachlorkohlenſtoff zeigte im ultravioletten Licht auffallende Erſcheinungen. 1—2 Minuten nach Beginn der Belichtung trat eine weiße Trübung auf, die ſehr ſchnell voluminös wurde und ſich zu weißen Klumpen zuſammenballte. Der Niederſchlag wurde abfiltriert und mit viel Äther ausgewaſchen. Dabei färbte er ſich allmählich gelb-braun und wurde zäh und klebrig. Die Subſtanz wurde im Exſikkator über Schwefelſäure ſcharf getrocknet. Der gelbbraune, amorphe Körper ſchmolz unſcharf zwiſchen 115 und 125°. Eine Probe wurde mit methyl-alkoholiſcher Kalilauge gekocht und mit Salpeterſäure angeſäuert. Mit Silbernitrat wurde die Anweſenheit von Chlorionen nachgewieſen. Es war demnach durch Zerſetzung des Tetrachlorkohlenſtoffes im UV-Licht ein chlorhaltiges Umwandlungsprodukt des Kodeins entſtanden, das jedoch nicht weiter unterſucht wurde.

5) In folgendem Verſuch ſollte die Frage geprüft werden, ob die kurz- oder langwelligen Strahlen des ultravioletten Lichtes hinſichtlich der Kodeinveränderung wirkſamer ſind. Alkoholiſche Kodeinlöſungen gleicher Konzentration wurden zu dieſem Zweck

im Reagenzglas aus gewöhnlichem Glas, das für Licht von einer Wellenlänge unterhalb 300 mμ nicht durchläſſig iſt, im Uviol-Reagenzglas und im Quarzglas unter gleichen Bedingungen (Entfernung von der Lichtquelle, Temperatur) belichtet. Die Zunahme der Verfärbung wurde jeweils ſtufenphotometriſch verfolgt (ſiehe Tabelle 2).

Tabelle 2

Belichtungszeit Stunden	Lichtabſorption %		
	Glasfiltriert	Uviolglas filtriert	Quarz filtriert
6	12	18	26
10	15	26	31
16	20	57	43
20	24	42	51
30	32	55	70
40	40	65	82
50	46	73	92
58	50	75	95

Erwartungsgemäß bewirkten die kurzwelligeren Strahlen eine ſchnellere Umwandlung des Kodeins als langwellige. Nach 40-ſtündiger Belichtung beiſpielsweiſe zeigte die mit glas-filtriertem, alſo längerwelligem UV-Licht belichtete Kodeinlöſung eine Lichtabſorption von 40%, während bei der mit uviolglas-filtriertem Licht beſtrahlten Löſung eine Lichtabſorption von 65% und bei der mit quarz-filtrierten, alſo kurzwelligen UV-Strahlen belichteten Kodeinlöſung eine Lichtabſorption von 82% gemeſſen wurde.

Um zu unterſuchen, ob nach der Belichtung die Verfärbungsreaktion im Dunkeln weitergeht, wurde eine 0,1%ige alkoholiſche Kodeinlöſung zunächſt bis zu einer Lichtdurchläſſigkeit von 33% belichtet, die Löſung dann im Dunkeln 3 mal 24 Stunden aufbewahrt und nun wiederum ihre Lichtdurchläſſigkeit im Stufenphotometer beſtimmt. Sie betrug jetzt 30%. Es fand eine geringe Dunkelreaktion ſtatt.

6) Um dem Einfluß der Temperatur auf die Verfärbungsgeſchwindigkeit zu unterſuchen, wurde folgender Verſuch unternommen.

Alkoholiſche Kodeinlöſungen wurden in zwei Uviolgläſern belichtet. Das eine Gefäß wurde mit einem Waſſerkühler verſehen, der eine Temperatur von 12° in der Kodeinlöſung konſtand hielt, während das andere Uviolglas bei einer Temperatur von 34° dem ultravioletten Licht ausgeſetzt wurde. Die jeweilige Verfärbungsgeſchwindigkeit wurde ſtufenphotometriſch gemeſſen (ſ. Tabelle 3).

Tabelle 3

Belichtungszeit Stunden	Lichtabſorption %	
	12°	34°
4	2	6
10	9	23
20	19	48
30	30	61
40	40	70
50	48	76

Wie die Zahlen zeigen, beſchleunigt erhöhte Temperatur die Verfärbung des Kodeins bei ultra-violetter Belichtung in ſtarkem Maße. So abſorbiert z. B. die bei 12° belichtete Kodeinlöſung nach 20-ſtündiger Belichtungszeit 19% des einfallenden Lichtes, während die bei 34° belichtete Löſung nach der gleichen Belichtungszeit ſchon eine Lichtabſorption von 48% zeigt. Aus den Ergebniſſen der Verſuche 1 bis 6 können folgende Schlüſſe gezogen werden:

Die Verfärbungserſcheinung des Kodeins im ultravioletten Licht iſt unabhängig von der Natur des Löſungsmittels und vom p_H der Löſung. Die Salze des Kodeins zeigen gleiches Verhalten wie die Baſen. Dem Umwandlungsvorgang des Kodeins liegt eine Oxydations-Reaktion zugrunde. Die Oxydationsgeſchwindigkeit wird durch erhöhte Temperatur und kurzwelliges UV-Licht ſtark beſchleunigt. Um Einblick in den verwickelten Oxydationsmechanismus zu gewinnen, wird man ihn zweckmäßig in zwei Teilreaktionen zerlegen:

a) Unter der Einwirkung ultravioletten Lichts, beſonders des kurzwelligen Teils, findet bei Gegenwart von Sauerſtoff eine primäre Oxydation des Kodeins ſtatt.

b) Durch Wärmeenergie erfahren die primären Oxydationsprodukte eine weitere Umwandlung, und diese sekundären Reaktionsprodukte veranlassen die Rotfärbung.

Die Verhältnisse scheinen hier eine gewisse Ähnlichkeit zu haben mit der Autoxydation der Fette[1]), der wahrscheinlich der Charakter von Kettenreaktionen zukommt. Die Fettmolekel F wird durch die eingestrahlte Lichtenergie $h\nu$ aktiviert und dadurch (F') der Oxydation zugänglich gemacht. Es wird ein angeregtes Peroxyd ($F'O_2$) gebildet, das unter Weitergabe seiner Aktivierungsenergie an eine gewöhnliche Fettmolekel zum normalen Peroxyd wird. Diese Kette läuft theoretisch unbegrenzt weiter, indem die nach Reaktion 3 entstandene angeregte Molekel nach Reaktion 2 weiter umgesetzt wird. Bei dieser Formulierung:

1) $F + h\nu = F'$
2) $F' + O_2 = F'O_2$
3) $F'O_2 + F = FO_2 + F'$

sind die Folgereaktionen, also z. B. der Abbau der Fette, nicht berücksichtigt.

Weiterhin ist kürzlich über die Autoxydation von Alkohol im UV-Licht berichtet worden. Cantieni[2]) gibt dazu folgendes Reaktionsschema:

1) $ROH + h\nu = ROH^x$ (angeregt)
2) $2ROH^x + O_2 = 2ROOH$

Der gebildete Peralkohol liefert in der Folgereaktion mit dem Alkohol Aldehyd und Säure.

Die gebildeten Perverbindungen konnten hier durch eine Farbreaktion mittels Titan-Schwefelsäure nachgewiesen werden; außerdem war ein deutlicher Geruch von Aldehyd (Azetaldehyd) erkennbar. Eine Wiederholung des Versuches führte zur Bestätigung dieser Angaben.

Wie erfolgt nun die Oxydation innerhalb der Kodeinmolekel? Es liegt zunächst die Annahme nahe, daß die sekundäre Alkoholgruppe des Kodeins unter der katalytischen Wirkung des ultravioletten Lichts zur Ketogruppe oxydiert wird und daß

1) Vgl. hiezu K. Täufel, Ztschr. f. angew. Ch. 49, 48 (1936)
2) R. Cantieni, B. 69, 1101 (1936).

dann das gebildete Kodeinon weiter reagiert, möglicherweise im Sinne einer Polymerisation, nach folgendem Reaktionsschema:

$$C_{18}H_{21}NO_3 + O \rightarrow C_{18}H_{19}NO_3 + H_2O$$
$$C_{18}H_{19}NO_3 + \text{Wärmeenergie} \rightarrow (C_{18}H_{19}NO_3)_n.$$

Der Gedanke lag nahe, daß auch Kodein, das einen sekundären Alkohol darstellt, einer Autoxydation zum Peralkohol und sekundär einem Zerfall des Peralkohols zum Keton unterliegt. Der Reaktionsmechanismus dafür wäre folgendermaßen zu formulieren:

$$C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} + h\nu \rightarrow C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}H^x\\OH\end{matrix} \text{ (angeregt);}$$

$$2\cdot C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}H^x\\OH\end{matrix} + O_2 \rightarrow$$

$$2\cdot C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}H\\O\text{--}OH;\end{matrix} \quad C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}H\\O\text{—}OH\end{matrix}$$

$$+C_{17}H_{19}NO_2\cdot\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} \rightarrow C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}H\\OH\end{matrix} + C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}OH\\OH;\end{matrix}$$

$$C_{17}H_{19}NO_2\cdot C\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix} \rightarrow C_{17}H_{19}NO_2\cdot C=O + H_2O.$$

Diese zunächst rein theoretische Ansicht mußte experimentell gestützt werden. Zu diesem Zweck wurde eine wässerige Kodeinlösung ultraviolett belichtet und in kurzen Abständen mittels Titan-Schwefelsäure und Kaliumjodid-Stärkelösung auf Peroxyd geprüft. Durch Vorversuche war festgestellt worden, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen keine Wasserstoffperoxydbildung aus Wasser stattfindet. Trotz öfterer Wiederholung der Belichtungsversuche war in den belichteten Kodeinlösungen keine positive Peroxyd-Reaktion zu erkennen. Wahrscheinlich ist hierzu die Peroxydkonzentration zu gering, oder der Zerfall des Peroxyds geht zu schnell, mindestens viel schneller vor sich als der des Äthyl-Peralkohols. Wenn die Oxydation an der Alkoholgruppe des Kodeins ansetzt, so dürfte die oxydative Veränderung seiner Ester im Sinne einer Kodeinonbildung sehr unwahrscheinlich sein, da in diesem Falle die Bedingungen für eine Wasserabspaltung bzw. Dehydrierung nicht gegeben sind. Würde daher bei der UV-Belichtung eines Kodein-Esters keine Ver-

änderung des Alkaloids festzustellen sein, so wäre damit die Annahme gerechtfertigt, daß bei der UV-Belichtung des reinen Kodeins eine Oxydation der alkoholischen Komponente stattfindet.

7) Um diese Frage zu prüfen, sollte Acetylkodein zur Ultraviolett-Belichtung kommen. Acetylkodein wurde nach Wright[1]) folgendermaßen festgestellt: Wasserfreies Kodein, aus wasserfreiem Äther kristallisiert und bei 110° getrocknet, wird in Eisessig gelöst und 6—8 Stunden unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Dann wird die Flüssigkeit auf dem Wasserbad bis zur Zähflüssigkeit eingedampft, in heißem Wasser gelöst, filtriert und mit Natriumkarbonat im Ueberschuß versetzt. Es fällt ein weißgrauer flockiger Körper aus, der sich in Kürze zusammenballt. Nach der Filtration wird er in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung filtriert und mit überschüssigem Natriumkarbonat gefällt. Durch diese Maßnahme, die noch einige Male wiederholt wird, wird der Niederschlag weitgehend von harzigen Beimengen befreit. Das Acetylkodein wird sodann mehrmals aus Äther umkristallisiert, wobei gelbe Schmieren entfernt werden, die sehr hartnäckig am Acetylkodein haften.

Da erfahrungsgemäß UV-Licht Esterverseifungen bei Gegenwart von Wasser katalysiert, wurde die UV-Belichtung des Acetylkodeins in absolut-ätherischer Lösung vorgenommen. Das Uviolreagenzglas, das die ätherische Lösung enthielt, wurde mit einem Rückflußkühler versehen, an dem ein großes Kalziumchlorid- und Phosphorpentoxydrohr angeschlossen wurde, um Feuchtigkeit auszuschließen. Beim ersten Versuch fiel nach ½-stündiger Belichtung ein weißer Niederschlag aus, der aus Kodein identifiziert wurde. Vermutlich waren im Äther doch noch Spuren von Feuchtigkeit vorhanden, die den Acetylester zum Alkohol verseiften. Es wurden deshalb noch drei Kontrollversuche unter peinlichstem Feuchtigkeitsausschluß ausgeführt. Nach 10-stündiger Belichtung war bei keinem der drei Versuche eine Verfärbung oder Trübung der Lösung zu bemerken. Aus den ätherischen Lösungen konnte durch Verdampfen des Äthers unverändertes Acetylkodein zurückgewonnen werden. Durch die

1) Soc, 27, 1031.

Veresterung war also das Kodeinmolekül vor einer Umwandlung durch UV-Licht geschützt worden. Folglich muß bei der UV-Belichtung von reinem Kodein die oxydative Veränderung an der alkoholischen Gruppe ansetzen.

8) Der Feststellung, ob die Oxydation des Kodeins im ultravioletten Licht von einer Gasausscheidung begleitet ist, diente folgender Versuch:

Eine wässerige Kodeinlösung, in der noch ungelöstes Kodein vorhanden war, wurde in ein großes Uviol-Reagenzglas gebracht, das zum Auffangen des Gases mit folgender Vorrichtung versehen war:

Durch einen doppelt durchbohrten Gummistopfen wurde ein enges Glasrohr soweit geführt, daß es mit dem unteren Rand des Gummistopfens abschloß. Der obere Teil des Röhrchens wurde mit einem Glashahn versehen, der das Röhrchen zu verschließen gestattete. Durch die andere Bohrung des Stopfens reichte ein beiderseits offenes Glasröhrchen bis an den Boden des Gefäßes. Bei der Erwärmung der Flüssigkeit und etwaiger Gasausscheidung während der Belichtung sollte dadurch ein Druckausgleich geschaffen werden. Zur vollständigen Füllung des Gefäßes und des Gasauffangrohres wurde die Kodeinlösung durch das Druckrohr in das Auffangrohr gesaugt, bis die Flüssigkeit über dem Glashahn stand; sodann wurde der Hahn geschlossen. Die Kodeinlösung wurde nun 14 Tage ultraviolett belichtet. Im Verlauf der Belichtung schied sich ein brauner Körper aus; eine Gasentwicklung war jedoch nicht zu beobachten.

Schließlich war noch die Frage zu prüfen, ob unter der Wirkung des ultravioletten Lichtes eine Abspaltung der Methoxylgruppe der Kodeinmolekel etwa als Methylalkohol stattfindet. Es wurde deshalb eine Prüfung auf Methylalkohol nach Autenrieth[1]) vorgenommen. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, aus p-Brom-benzoylchlorid und Methylalkohol den p-Brombenzoesäureester des Methylalkohols herzustellen, der einen charakteristischen Geruch nach Anis hat, im alkalischen Medium ausfällt und gut kristallisiert. Die Reaktion die sehr empfindlich ist, gelingt schon mit Spuren von Methylalkohol. Die Reaktionsgleichung hierfür lautet:

1) Arch. Pharm. 258,1 (1920).

$C_6H_4Br \cdot CO.Cl + CH_3OH + NaOH =$
$C_6H_4Br \cdot COOCH_3 + H_2O + NaCl \cdot$

Es wurde folgendermaßen verfahren:

5 konzentrierte wässerige Kodeinlösungen wurden 3, 6, 10, 24, und 48 Stunden UV belichtet. Die einzelnen Proben wurden nach der Belichtung filtriert und jeweils folgendermaßen auf Methylalkohol geprüft: Die Lösungen wurden mit einigen Kubikzentimeter 10%iger Natronlauge versetzt und in einer Glasstöpfelflasche auf dem Wasserbad auf 40—43° erwärmt. Sodann wurden 5 Messerspitzen von p-Brombenzoylchlorid hinzugegeben und die Lösungen geschüttelt.

In keinem Falle trat der charakteristische Anisgeruch auf, auch schieden sich keine Kristalle des p-Brombenzoesäuremethylesters aus. Es findet demnach keine Abspaltung der Methoxylgruppe statt, weder als Methan (Versuch 8, S. 26) noch als Methylalkohol.

Diese Versuche zeigen somit, daß die Oxydation an der sekundär-alkoholischen Gruppe des Kodeins vor sich gehen muß, und damit war die Bildung von Kodeinon während der Belichtung in den Bereich der Wahrscheinlichkeit gerückt. Aus diesem Grunde wurden die Bestrebungen darauf gerichtet, Kodeinon in den belichteten Kodeinlösungen nachzuweisen und gegebenenfalls zu isolieren. Aussichtsreich hierfür schien der Versuch 2e) S. 19 zu sein, bei dem durch die angewandte niedrige Temperatur offensichtlich eine Zwischenstufe festgehalten wurde, nämlich ein Oxydationsprodukt des Kodeins, das noch nicht der Verfärbung unterlegen war.

Es wurde also wie in Versuch 2e) eine äthylalkolische Kodeinlösung unter Kühlung mit Kochsalz-Eismischung 10 Stunden ultraviolett belichtet, die farblose Lösung über Nacht eisgekühlt aufbewahrt und am nächsten Tag der Alkohol abdestilliert. Dies mußte bei möglichst tiefer Temperatur geschehen, da die Lösung, wie Versuch 2e) zeigte, sehr temperaturempfindlich ist. Es wurde deshalb eine Vakuumdestillation vorgenommen, wobei die Wasserstrahlpumpe durch eine Quecksilberpumpe verstärkt wurde und zur Erreichung eines möglichst guten Vakuums die Vorlage zum Auffangen des abdestillierten Alkohols stark gekühlt wurde. Die Destillation erfolgte bei 10 mm Hg-Druck

ſolange, bis der Kolbeninhalt eine zähe, viscoſe Beſchaffenheit angenommen hatte. Der Kolben wurde dann über Nacht mit Eis gekühlt. Es ſchieden ſich dabei große Kriſtalle aus, die ſich als Kodein erwieſen. Daneben bildete ſich aber noch eine grüngelbe zähe Flüſſigkeit, die mit einer Pipette aus dem Kolben herausgeſaugt wurde. Mit wenig Äther angerieben, erſtarrte ſie zu einem feinen Kriſtallbrei von faſt rein weißer Farbe. Die Kriſtalle ſchmolzen nach dem Trocknen unter deutlich ſichtbarer Rotfärbung bei 157°. Da es nicht möglich iſt, aus einem Gemiſch von viel Kodein und wenig Kodeinon durch Umkriſtalliſation aus Alkohol das Kodeinon zu iſolieren, wurde die Iſolierung des Kodeinons als Oxim verſucht. Zu dieſem Zweck wurde zunächſt das Hydrochlorid hergeſtellt, in dem die Subſtanz in wenig 25%iger Salzſäure gelöſt wurde. Nach kurzer Eiskühlung ſchied ſich ein feiner Kriſtallbrei aus, der in wenig Waſſer gelöſt wurde und mit Hydroxylamin-chlorhydrat im Überſchuß verſetzt wurde. Nach kurzer Erwärmung auf dem Waſſerbad wurde die nachträglich abgekühlte Löſung mit Natriumkarbonat verſetzt. Der Erfolg war negativ: Oximbildung war nicht eingetreten.

Nach dieſem Mißerfolg wurde, da die Hydrazone des p-Nitrophenylhydrazins erfahrungsgemäß ſehr gut kriſtalliſieren, eine Hydrazonbildung verſucht: Das Hydrochlorid des Unterſuchungsobjektes wurde in wenig Waſſer gelöſt und der Löſung ſalzſaures p-Nitrophenylhydrazin zugefügt. Auch hier trat eine Hydrazonabſcheidung nicht ein. Eine carbonylhaltige Subſtanz konnte alſo nicht vorhanden ſein, bezw. nicht nachgewieſen werden.

VI. Qualitative und quantitative Unterſuchung des iſolierten Kodein-Umwandlungsproduktes.

Die folgenden Verſuche dienten der Unterſuchung des iſolierten Kodein-Umwandlungsproduktes. Zur Gewinnung dieſes Oxydationsproduktes des Kodeins wurde folgendermaßen verfahren:

Eine äthylalkoholiſche Löſung von Kodein wurde in einem Quarzkolben unter der Queckſilberlampe belichtet. Nach 8-

tägiger Belichtung bildete sich eine beträchtliche Menge des bereits früher erwähnten braunen Körpers, was an der dunkelrotbraunen Farbe kenntlich war. Die Flüssigkeit wurde sodann durch Abdestillieren des Alkohols auf ein kleines Volumen konzentriert, abgekühlt und im Überschuß mit Äther versetzt. Dabei fiel ein gelb-brauner Körper in feiner Verteilung aus, der sich bald zu Flocken zusammenballte und nach Absitzenlassen auf der Glasnutsche abfiltriert wurde. Während der Filtration wechselte die Farbe des Niederschlages allmählich nach dunkelbraun. Nach einigem Stehen an der Luft wurde die stark hygroskopische Substanz klebrig, eine Eigenschaft, die ihre Analyse sehr erschwerte.

Der Niederschlag wurde deshalb im ätherfeuchten Zustand in einen Schwefelsäureexsikkator gebracht, der zur Entfernung des Äthers evakuiert wurde. Auf diese Weise erhielt ich eine trockene, braune, amorphe Masse, der, wie die Prüfung ergab, noch erhebliche Mengen unveränderten Kodeins beigemengt waren. Um sie davon zu befreien, wurde die Substanz in eine Extraktionshülse gebracht und im vereinfachten Soxleth-Extraktionsapparat mit Äther extrahiert. Auf einen gewöhnlichen Rundkolben wurde mittels eines Korkstopfens ein zylindrisches, mit Rückflußkühler versehenes Glasgefäß aufgesetzt, das die Extraktionshülse und außerdem ein knieförmig gebogenes Glasrohr enthielt, das bis in den Hals des Kolbens reichte, lose im zylindrischen Gefäß saß und das Heraufdestillieren des Lösungsmittels in den Glaszylinder erleichtern sollte. Nach 24-stündiger, erschöpfender Extraktion war die Substanz frei von Kodein und zeigte eine tief dunkelbraune Farbe. Sie wurde sofort im evakuierten Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet und durch Kristallisation zu reinigen versucht.

Zu diesem Zweck mußten zunächst die Löslichkeitsverhältnisse dieses Körpers studiert werden. Dabei ergab sich, daß er in kaltem Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol etwa zu 90 %, in viel heißem Alkohol vollständig löslich war, während sich beim Abkühlen der heißen alkoholischen Lösung eine geringe Menge der braunen Substanz ausschied. Wurde jedoch der in Alkohol leicht lösliche Teil isoliert, so hinterließ er beim darauffolgenden Lösen im Alkohol wiederum einen

alkoholunlöslichen Rückstand. So konnte kein in Alkohol vollständig lösliches Produkt erhalten werden.

Die gleiche Erfahrung wurde mit anderen Lösungsmitteln gemacht: in Essigester auch in der Hitze unlöslich, in heißem Chloroform zum größten Teil löslich, in Tetrachlorkohlenstoff praktisch unlöslich, in Azeton, Benzol, Mono- und Dichlorbenzol wenig löslich, in geschmolzenem Phenol vollständig, in Chlorphenol fast vollständig löslich, in Nitrobenzol, Pyridin und Dioxan praktisch unlöslich, in Eisessig sehr leicht, in Natronlauge praktisch unlöslich. Letzteres spricht für den nichtphenolischen Charakter der Substanz. Auf Grund dieser Löslichkeitsversuche wurde Äthylalkohol als Kristallisationsmittel gewählt und bei der Umkristallisation folgendermaßen verfahren:

Eine äthylalkoholische Lösung wurde in einer Schale bei Zimmertemperatur der Verdunstung überlassen. Nach dem Verdunsten des Alkohols blieb eine harzige, schmierige Masse zurück, die nach sehr langem Stehen an trockener Luft firnisartig erhärtete, ohne daß Kristalle erkennbar waren.

Eine äthylalkoholische Lösung des braunen Oxydationsproduktes wurde mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt und in den Eisschrank gestellt. Auch durch wochenlanges Stehen war sie nicht zur Kristallisation zu bringen. Die gleichen Versuche wurden mit höheren Alkoholen durchgeführt, jedoch ebenfalls mit negativem Ergebnis. Ebensowenig führte ein Anreiben der Substanz mit Aceton zum Ziel. Da die Möglichkeit bestand, daß die erhöhte Temperatur beim Abdestillieren des Alkohols aus der belichteten Kodeinlösung die Verharzung des braunen Produktes verursacht haben könnte, wurde die Herstellung des braunen Körpers folgendermaßen abgeändert: Eine belichtete, alkoholische braune Kodeinlösung wurde im Vakuum bei 10° eingedampft. Die dicke ölige Flüssigkeit wurde eisgekühlt. Aber auch hier trat keine Kristallisation ein, weder nach vielstündigem Stehen im Eis, noch nach Anreiben mit wenig Alkohol. Schließlich wurde eine Vakuumsublimation versucht: Die Substanz schmolz im Hochvakuum, sublimierte jedoch nicht. Nachdem somit fast alle Möglichkeiten, die Substanz zur Kristallisation zu zwingen, erschöpft waren, wurde versucht, kristallisierbare Salze herzustellen.

Beim Sättigen mit verdünnter Salzsäure oder Phosphorsäure wurden braune Schmieren erhalten, die nicht kristallisierten. Dagegen schien zunächst die Herstellung eines jodwasserstauren Salzes mehr Aussicht auf Erfolg zu bieten:

Die braune Substanz wurde in verdünnter Essigsäure gelöst und die Lösung mit Kaliumjodid versetzt. Es fiel sofort ein flockiger, gelbbrauner Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Die Versuche jedoch, diesen Körper umzukristallisieren, oder auch nur umzufällen, scheiterten daran, daß die Substanz beim Lösen in den verschiedensten Lösungsmitteln in öligen Tropfen an der Gefäßwand hängen blieb und nur zum geringen Teil in Lösung zu bringen war. Die Substanz war jodhaltig, wie die Prüfung der salpetersauren Lösung mit Silbernitrat ergab. Der Körper stellte also offenbar ein jodwasserstaures Salz der braunen Substanz dar. Der Schmelzpunkt lag über 450°. Sie verbrannte sehr schwer, erst auf einem stark glühenden Platinblech. Damit führte auch dieser Weg, der anfänglich verheißungsvoll schien, nicht zum Ziel. Die Kristallisationsversuche mußten nach diesen dauernden Mißerfolgen aufgegeben, und es mußte versucht werden, ohne besondere Reinigung einen Einblick in die Natur der Substanz zu gewinnen.

Zur Prüfung der Frage, ob die braune Substanz carbonylhaltig ist, wurde sie in wenig Eisessig gelöst und mit einer eisessigsauren Lösung von p-Nitrophenylhydrazin versetzt. Derselbe Versuch wurde in alkoholischer Lösung wiederholt. In keinem Falle war eine Hydrazonbildung eingetreten: Carbonylgruppen waren demnach nicht vorhanden.

Die Untersuchung der Alkalität des Kodein-Umwandlungsproduktes lieferte folgendes Ergebnis: Der geringe wasserlösliche Teil der braunen Substanz reagierte gegen Lackmus nicht mehr alkalisch, sondern neutral. Um zu untersuchen, ob sich die Alkalität der Kodeinlösung im Laufe der Belichtung ändert, wurde sie in bestimmten Zeitabständen nach vorheriger Lösung in 50%igem Alkohol mit $\frac{n}{20}$-Salzsäure und Bromphenolblau als Indikator (0,04%ige alkolische Lösung) titriert:

1,56 g Kodein wurden in 100 ccm 50%igen Alkohols gelöst. In 4 Erlenmeyerkolben wurden je 20 ccm dieser Lösung

mit 50 ccm 50%igen Alkohols verdünnt und unter der Quarzlampe, 2, 10, 17 und 24 Stunden lang belichtet. Vor der Titration wurden die belichteten Lösungen außerdem mit je 150 ccm 50%igen Alkohols verdünnt.

Die Alkalität der Kodeinlösung wird, wie aus Tabelle 4 (S. 32) hervorgeht, entsprechend der Bildung des neutralen Oxydationsproduktes des Kodeins geringer, nach 17-stündiger Belichtung z. B. nimmt die titrierbare Substanz ab um etwa 13%.

Tabelle 4

Belichtungszeit Stunden	Volumen der titrierten Lösung ccm	Verbrauch an $\frac{1}{20}$ n HCl ccm	Menge des titrierten Kodeins g	Abnahme des titrierbaren Kodeins %
0	10	8,7	0,137	
2	20	17,1	0,270	1,5
10	20	16,03	0,253	7;66
17	20	15,1	0,238	13,1
24*)	20	13,5	0,213	22,3

Es war nun weiterhin von Interesse, zu untersuchen, wie sich die Veränderung des Kodeins im UV-Licht hinsichtlich der optischen Aktivität äußert. Die Drehung der isolierten braunen Substanz konnte nicht festgestellt werden, da die Lösung hierfür viel zu dunkel war. Es mußte also die Änderung der Polarisation während der Belichtung festgestelit werden. Zu diesem Zweck wurden 1,75 g Kodein in 100 ccm 90%igen Alkohols gelöst und im Verlauf der Belichtung in bestimmten Zeitabständen polarisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengestellt. Während der Belichtung verdunsteter Alkohol wurde, um die Konzentration der Lösung konstant zu halten, durch Nachgießen von frischem Alkohol bis zur Marke jeweils ersetzt.

*) Nach 24-stündiger Belichtung war die Titration sehr unsicher, weil die rotgefärbte Kodeinlösung mit dem Indikator eine für die Titration ungünstige Mischfarbe ergab, und so der Umschlagspunkt nicht scharf zu erkennen war.

Tabelle 5

Belichtungszeit Stunden	Rohrlänge cm	Abgelesene Drehung Mittelwert aus 4 Messungen	Spezifische Drehung
0	10	— 2,35°	— 134,3
1	10	— 2,33°	— 134,3
6	10	— 2,24°	— 128,0
22	10	— 2,11°	— 120,6
30	10	— 1,97°	— 112,6

Die optische Drehung der Kodeinlösung nimmt, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, während der Belichtung ab. Die Einwirkung ultravioletter Strahlen hatte also eine Bildung optisch inaktiver Substanzen zur Folge. Nach 30 Stunden mußten die Messungen abgebrochen werden, da die Lösung so dunkelrot gefärbt war, daß eine Polarisationsmessung nicht mehr durchführbar war.

Zur Gewinnung eines Anhaltspunktes dafür, welche Mengen der braunen Substanz bei der Belichtung erzeugt werden, wurde die Abhängigkeit der Farbintensität von der Menge der gebildeten braunen Substanz stufenphotometrisch ermittelt. Dabei wurde folgendermaßen verfahren:

Eine abgewogene Menge brauner Belichtungssubstanz wurde in Alkohol gelöst, der unlösliche Rückstand zurückgewogen und die Lösung im Meßkolben auf 100 ccm aufgefüllt. Sodann wurden verschiedene Mengen (von 1 bis 10 ccm) der Lösung herauspipettiert und jeweils mit reinem Alkohol auf 20 ccm bzw. 10 ccm. verdünnt. Man erhält so zur Photometrierung 15 Lösungen verschiedener, aber bekannter Konzentrationen. Durch Vorversuche war die Konzentration an brauner Substanz ermittelt worden, bei der gerade noch die Lichtdurchlässigkeit gemessen werden konnte. Benutzt wurden Filter S 47, Schichtdicke 20,03 mm. 0,065 g Substanz wurden in oben beschriebener Weise in 100 ccm Alkohol gelöst.

Tabelle 6

Herauspipettierte Lösung ccm	Zugegebener Alkohol ccm	Braune Subſtanz mg	Lichtdurchläſſigkeit %
1	19	0,65	90
2	18	1,3	72
3	17	1,95	60
4	16	2,60	56
5	15	3,25	42
6	14	3,90	33
7	13	4,55	29
8	12	5,20	24
4,5	5,5	2,93	20
5	5	3,25	16
6	4	3,90	10
7	3	4,55	7
8	2	5,20	4,7
9	1	5,85	3,2
10	0	6,50	2,3

Die Werte der beiden letzten Spalten wurden auf mg %, d. i. mg Subſtanz in 100 ccm Alkohol, und Lichtabſorption umgerechnet:

Tabelle 7

mg Stoff mg in 100 ccm Alkohol	Abſorption %
3,25	10
6,5	28
9,75	40
11,1	44
16,25	58
19,5	67
22,75	71
26,0	76
29,25	80
32,5	84
39,0	90
45,5	93
52,0	95,3
58,5	96,8
65,5	97,7

Die amorphe und harzige Beſchaffenheit, die ungünſtigen Löſungsverhältniſſe und die ſtark hygroskopiſchen Eigenſchaften der braunen Subſtanz waren offenſichtlich für die weitere, insbeſondere quantitative Unterſuchung ſehr ſchlechte Vorbedingungen. Es mußten aber trotzdem die Ermittelung des Molekulargewichts, des Stickſtoff- und Kohlenwaſſerſtoffgehalts unterſucht werden.

Zu dieſem Zwecke wurde die Subſtanz ſcharf getrocknet und immer ſorgfältig unter Verſchluß des Wägeröhrchens gebracht. Wurde die Subſtanz offen abgewogen, ſo nahm das Gewicht ſchon während der Wägung merklich zu, ein Zeichen dafür, daß die Subſtanz außerordentlich hygroskopiſch iſt.

Kohlenwaſſerſtoffbeſtimmung nach dem üblichen Verfahren:

1) 0,1346 g Sbſt.: 0,3243 g CO_2; 0,0723 g H_2O
gef. C 65,71 %; H 6,01 %

2) 0,1530 g Sbſt.: 0,3701 g CO_2; 0,0853 g H_2O
gef. C 65,97 %; H 6,24 %

3) Mikroſtickſtoffbeſtimmung nach Pregl:
6,435 mg Sbſt.: 0,0217 ccm N (20° 734 mm)
gef. N 3,79 %.

Berechnete Werte für Kodein waſſerfrei:
C 72,19 %; H 7,02 %; N 4,68 %.

Berechnete Werte für Kodein + H_2O:
C 68,1 %; H 7,25 %; N 4,42 %.

Molekulargewichtsbeſtimmung:

Zunächſt wurde eine Mikrobeſtimmung nach der Methode der Siedepunktserhöhung verſucht.

Beim Paſtillenpreſſen trat eine ſehr unangenehme Erſcheinung auf, indem die Subſtanz beim Preſſen klebrig wurde und infolgedeſſen nur ſehr ſchwer aus der Preßform herauszudrücken war. Außerdem mußte die Preſſe jedesmal von der zäh haftenden, klebrigen Subſtanz gereinigt werden, bevor die nächſte Paſtille gepreßt werden konnte. Die Paſtillen wurden im Exſikkator über Schwefelſäure getrocknet und dann gewogen. Als Löſungsmittel wurde Eiseſſig verwendet. Beim Erhitzen der Löſung zum Sieden ſank der Queckſilberfaden des Thermometers nach kurzer anfänglicher Siedepunktserhöhung wieder

langſam ab und zwar unter den Siedepunkt des reinen Eiseſſigs, wodurch eine Beſtimmung der Siedepunktserhöhung unmöglich wurde. Die Erniedrigung des Siedepunktes konnte vielleicht von einer Waſſerabſpaltung der braunen Subſtanz herrühren. Da andere geeignete Löſungsmittel nicht zu finden waren, mußte dieſe Methode aufgegeben werden.

Es wurde nun die kryoskopiſche Methode angewandt unter Verwendung des Beckmann'ſchen Apparates mit elektromagnetiſcher Rührung. Als Löſungsmittel wurde Eiseſſig verwendet.

1) 0,1638 g Sbſt.; 21,49 g Eiseſſig; $\triangle = 0{,}21^0$, Mol.-Gew. 141.
2) 0,1864 g Sbſt.; 22,8 g Eiseſſig; $\triangle = 0{,}249^0$, Mol.-Gew. 128.

Dem ermittelten Molekulargewicht zufolge wäre bei dem Belichtungsvorgang eine Spaltung der Kodeinmolekel, deren Molekulargewicht 299 bzw. 317 beträgt, eingetreten. Aus dem folgenden Verſuch iſt jedoch erſichtlich, daß die braune Subſtanz wenigſtens zum größten Teil noch die ungeſpaltene Kodein- bzw. Kodeinonmolekel enthält. Die Prüfung auf Kodein mittels Formaldehyd-Schwefelſäure nach C. Mannich[1]) ergab nämlich eine violett-blaue Farbe, die für das Kodein-Morphinſkelett charakteriſtiſch iſt. Die tiefrote Farbe der in konzentrierter Schwefelſäure gelöſten Subſtanz verdeckte die Blaufärbung der Nachweisreaktion vollkommen. Nach folgender Arbeitsweiſe war jedoch die violett-blaue Farbe ſehr deutlich zu erkennen: Einige Körnchen der braunen Subſtanz, die an der Wandung eines Reagenzglaſes hafteten, wurden vorſichtig mit Formaldehyd-Schwefelſäure beſpült. Schon die geringſte Menge der Subſtanz rief eine ſchöne blaue Farbe hervor, die in der zurückfließenden Löſung ſehr deutlich zu erkennen war. Außerdem ſpricht der ſpäter beſchriebene Reduktionsverſuch für das Vorhandenſein einer Molekel von Kodeinſtruktur.

Eine der Urſachen für das ſo niedrig gefundene Molekulargewicht kann nur in einer nicht genügenden Reinheit der Subſtanz liegen. Denn es war ja keine andere Möglichkeit vorhanden, die Subſtanz zu reinigen, als durch Filtrieren und Aus-

[1]) Arch. Pharm. 258, 303 (1920).

fällen, da das amorphe Produkt nicht kristallisierte. Vielleicht wurden hierdurch nicht alle störenden Beimengungen entfernt. Und geringe Verunreinigungen vermögen ja den Schmelzpunkt erheblich herabzudrücken.

Eine andere Ursache für die Schmelzpunktserniedrigung kann in der Möglichkeit liegen, daß die Substanz ein Gemisch aus mehreren, verschieden stark veränderten Molekeln darstellt. Daß dies tatsächlich der Fall ist, erhellt aus den Ergebnissen folgender Lösungsversuche:

1) Die braune Substanz wurde in einer Extraktionshülse mit Äthylalkohol ausgezogen. Nach 10 Stunden war die Substanz vollständig in Lösung gegangen. Nach dem Abkühlen der alkoholischen Lösung schied sich wieder ein Teil der Substanz aus. Er wurde abfiltriert und mit Alkohol gut gewaschen. Diese in kaltem Alkohol unlösliche Substanz wurde nun der Extraktion mit Benzol unterworfen, wobei eine geringe Menge in Lösung ging. Der Rückstand wurde nun weiter mit Choroform extrahiert, in welchem sich die Substanz größtenteils auflöste. Der unlösliche Rest war tief dunkelbraun. Er wurde mit Alkohol-Äther gewaschen und im Schwefelsäureexsikkator getrocknet.

2) Braunes „Kodein" wurde mit Benzol extrahiert. Nach zwei Stunden war der benzollösliche Teil herausgelöst. Die benzolunlösliche Substanz wurde nun mit Chloroform ausgezogen. Nach vielstündigem Extrahieren war nur noch eine geringe Menge ungelöst, die auch bei weiterer Extraktion nicht in Lösung ging. Das Lösungsmittel wurde weitgehend abgedampft, der gelöste Stoff mit Äther ausgefällt und mit Alkohol extrahiert. Nach 8-stündiger Extraktion war, bis auf eine ganz geringe Menge, alles in Lösung gegangen. Die Lösung wurde konzentriert und die braune Substanz mit Äther ausgefällt. Das Lösungsmittel wurde nie vollständig abdestilliert deshalb, weil sonst Schmieren zurückblieben, die schwer zu behandeln waren und erst nach längerem Stehen fest wurden.

3) Braunes „Kodein" wurde wieder mit Benzol extrahiert. Die benzolische Lösung wurde mit der aus 2) vereinigt, durch Abdestillieren des Benzols konzentriert und der gelöste Körper mit Äther ausgefällt. Er wurde nun mit Chloroform ausgezogen, die chloroformierte Lösung wieder konzentriert, der hell-

braune Körper mit Äther abgeschieden und nun mit Alkohol extrahiert. Aus der alkoholischen Lösung wurde der jetzt gelbbraune Körper isoliert.

4) Bei der Ätherextraktion des erstmalig aus der belichteten Kodeinlösung ausgefällten Produktes färbte sich die Extraktionsflüssigkeit im Verlauf von 7 Stunden gelb. Nach einiger Zeit fiel ein hellgelber Körper aus, der abfiltriert und mit Äther gewaschen wurde. Aus diesen Ergebnissen sind folgende Schlüsse zu ziehen: Aus dem braunen Oxydationsprodukt des Kodeins wurden 4 Fraktionen isoliert, die sich in Löslichkeit, Farbe und Schmelzpunkt voneinander unterschieden:

Fraktion 1: Alkohol-, Chloroform-, Benzolunlöslich; tief dunkelbraun; Fp ·500°, nicht genau ermittelt, auf stark glühendem Platinblech langsame Verbrennung.

Fraktion 2: Benzol-unlöslich, Chloroform-, Alkohollöslich; rotbraun, Erweichung bei 163°, vollständiges Schmelzen bei 180°.

Fraktion 3: Benzol-, Chloroform-, Alkohol-löslich, hellbraun; Sintern bei 85°, vollständiges Schmelzen bei ·102°.

Fraktion 4: In heißem Äther löslich, in kaltem Äther unlöslich, hellgelb, Fp 80—90° unter Aufblähen.

Alle vier Fraktionen färbten sich mit Formaldehyd-Schwefelsäure blau, enthielten also noch das Kodeinskelett. In der Alkohol-, Chloroform- und Benzol-unlöslichen Fraktion 1 konnte ein Körper von größtmöglicher Einheitlichkeit vermutet werden. Deshalb wurde das Molekulargewicht dieses Körpers bestimmt, und zwar kryoskopisch. Als Lösungsmittel wurde reinstes Phenol verwendet, welches im Schwefelsäureexikkator sorgfältig getrocknet und unter möglichstem Ausschluß der Luftfeuchtigkeit eingewogen wurde.

0,2649 g Sbst.; 18,78 g Phenol; $\Delta = 0{,}593°$.
Mol.-Gew. 171.

Acetylierung von braunen „Kodein“:

0,3 g braunes „Kodein“ wurden der Acetylierung nach dem bereit auf S. 25 erläuterten Verfahren nnterworfen. Nach der Zugabe von überschüssigem Natriumkarbonat fiel in Spuren ein dunkelgrauer amorpher Körper aus. Er war in Äther unslöslich. Wegen seiner geringen Menge konnte nicht geprüft werden,

ob es ſich wirklich um ein acetyliertes Produkt handelte, oder um ein Nebenprodukt, wie es bei der Acetylierung von reinem Kodein auftrat. Die Subſtanz wurde bei 110° weich und ſchmolz erſt bei 170°. Die braune Subſtanz war alſo zum allergrößten Teil einer Acetylierung unzugänglich, woraus erhellt, daß die alkoholiſche Gruppe des Kodeinmoleküls nicht mehr intakt iſt und keine weiteren Hydroxylgruppen im Molekül der braunen Subſtanz vorhanden ſind. Eſſigſäureanhydrid als energiſches Acetylierungsmittel kann nicht verwendet werden, da hierdurch das Kodeinmolekül aufgeſprengt wird [1]).

VII. Verſuche zur Reduktion der braunen Subſtanz.

1) Schweflige Säure als Reduktionsmittel.

0,2 g Sbſt. wurden mit 20 ccm ſchwefliger Säure gekocht, die dunkelrote Löſung mit Ammoniak alkaliſch gemacht und mit Chloroform ausgeſchüttelt. Das Chloroform wurde abgedampft, wobei als Rückſtand ein unverändertes dunkelbraunes Harz zurückblieb.

2) Natriumhydroſulfit als Reduktionsmittel [2]).

Die braune Subſtanz wurde in wäſſeriger Natriumhydroſulfit-Löſung gekocht. Nach dem Erkalten wurde Ammoniak zugegeben und mit Chloroform geſchüttelt. Das Chloroform hinterließ eine braune amorphe Subſtanz.

3) Hydrazinhydrat als Reduktionsmittel [3]).

Braunes „Kodein“ wurde in wenig Alkohol gelöſt, vom Ungelöſten abfiltriert, mit wenig Hydrazinhydrat verſetzt und erhitzt. Die Löſung blieb dunkelrot; eine Reduktion hatte nicht ſtattgefunden.

4) Zinkſtaub und Eiseſſig als Reduktionsmittel.

0,58 g braunes „Kodein“ und 6 g Zinkſtaub wurden in Eiseſſig am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach einigen Minuten war deutlich eine Aufhellung der tief dunkelroten Löſung zu erkennen. Im Verlauf von einer Stunde hatte die Löſung

1) C. Mannich, u. H. Löwenheim, Arch. Pharm. 258, 304, (1920).
2) Freund u. Speyer, Journ. f. pr. Chem. 94, 166 (1916).
3) Hill, Diſſert. 1925, Frankfurt a. M.

eine hellgelbe Farbe angenommen, die ſich auch nach 24-ſtündigem Erhitzen nicht weiter aufhellte. Beim Erkalten färbte ſich die Löſung wieder hellrot, erreichte aber die anfängliche dunkelrote Farbe auch nach 14-tägigem Stehen nicht wieder.

Die reduzierte Löſung wurde von nnverbrauchtem Zink abfiltriert und mit überſchüſſigem Ammoniak verſetzt, um ausgeſchiedenes Zinkhydroxyd in Löſung zu bringen. Nun wurde die Löſung mit Äther ausgeſchüttelt. Beim Verdunſten des Äthers hinterblieben geringe Mengen eines öligen gelb-roten Produktes.

Dieſer Methode haften zwei Mängel an: 1) iſt eine Acetylierung etwa gebildeten Kodeins, auch bei nur kurzer Erhitzungsdauer zu befürchten, 2) werden erhebliche Mengen Ammoniak gebraucht, die Löſung wird alſo verdünnt, und es ſind große Äthermengen nötig, um das Kodein herauszulöſen, da ja die Löslichkeit des Kodeins im Äther nicht ſehr groß iſt.

5) Zinkſtaub und alkoholiſche Salzſäure als Löſungsmittel:

Braunes „Kodein“ wurde mit Zinkſtaub und alkoholiſcher Salzſäure auf dem Waſſerbad am Rückflußkühler erhitzt, bis die Löſung hellgelb gefärbt war. Dann wurde von unverbrauchtem Zink abfiltriert, der Alkohol abdeſtilliert und der Rückſtand in verdünnter Eſſigſäure gelöſt. Der eſſigſauren Löſung wurde nun wäſſerige Natriumkarbonat-Löſung zugetropft, bis kein Niederſchlag von Zinkkarbonat mehr entſtand. Die Umwandlung des Zinkchlorids in Zinkkarbonat bezweckte eine leichtere Trennung des Kodeins vom Zinkſalz. Denn während ſich Zinkchlorid im Äther ſehr leicht löſt, iſt Zinkkarbonat darin unlöslich; durch Ausſchütteln mit Äther kann ſo das Kodein dem Zinkkarbonat-Kodein-Gemiſch entzogen werden. Wie Vorverſuche ergaben, fällt bei dieſer Alkali-Konzentration Kodein noch nicht aus. Da Kodein vom Zinkkarbonat mitgeriſſen werden könnte, wurde außer dem Filtrat auch der Niederſchlag mit abſolutem Äther ausgeſchüttelt, der nach dem Trocknen mit Natriumſulfat abdeſtilliert wurde. Zurück blieb eine ſchwach gelbliche Maſſe von öliger Beſchaffenheit. Nach 1-ſtündigem Stehen waren kleine, ſchön ausgebildete, farbloſe Kriſtalle erkennbar, die in der zähen

Maſſe eingebettet waren. Die Kriſtalle waren von den klebrigen Beimengungen ſchwer zu trennen. Nach etwa zehnmaligen Umkriſtalliſieren aus Äther ſchmolzen ſie bei 154—155°. Dieſer Schmelzpunkt änderte ſich auch bei weiteren Umkriſtallieren nicht mehr. Die Verbindung erwies ſich als Kodein. Eine Miſchprobe mit reinem Kodein ergab keinerlei Schmelzpunktsdepreſſion. Dieſer Reduktionsverſuch zeigt, daß in der braunen Subſtanz wenigſtens teilweiſe die unzerſtörte Kodeinmolekel in oxydierter Form vorgelegen haben muß. Da die Reduktion nicht vollſtändig gelingt, muß angenommen werden, daß in dem durch UV-Beſtrahlung gefärbten Kodein noch andere, vermutlich weitergehend zerſetzte Produkte enthalten ſind.

Zur weiteren Klärung des Problems der Kodeinveränderung im UV-Licht wurde die Ultraviolett-Spektrographie herangezogen.

VIII. Spektrographiſche Unterſuchung des ultraviolett beſtrahlten Kodeins.

Die Ultraviolett-Spektroskopie leiſtet ausgezeichnete Dienſte für die Feſtſtellung und Aufklärung chemiſch-konſtitutiver Veränderungen.

Arbeiten von Hantzſch und Mitarbeitern[1]) zeigten, daß Spektralverſchiebungen, die ihren Ausdruck in der Ungültigkeit des Lambert-*Beer*ſchen Geſetzes finden, in erſter Linie zurückzuführen ſind auf chemiſch-konſtitutive Änderungen, während phyſikaliſchen Faktoren, wie dem Einfluß der Temperatur, des Dielektrikums, des Brechungs- und Disperſionsvermögens nur geringe Bedeutung zukommt.

In der von R. Bunſen angegebenen Form lautet das Lambert-Beerſche Geſetz:

$$\varepsilon_\lambda = \log \frac{Jo}{J} = k \cdot c \cdot d \cdot$$

Hierin bedeuten ε die Extinktion, Jo die Intenſität des einfallenden Lichts, c die Konzentration der Löſung, d die Dicke der durchſtrahlenden Schicht und λ die Wellenlänge des Lichtes.

Die grundlegende Erkenntnis, daß faſt ausſchließlich chemiſche Reaktionen die Urſache für die Abweichungen vom Beerſchen

1) B. 45, 85; 50, 1413.

Geſetz ſind, ermöglicht eine mannigfache praktiſche Anwendung dieſer optiſchen Methode. Darauf beruht ihr großer Wert für die Aufklärung chemiſcher Konſtitutionsfragen.

Wegen ihrer großen Ueberſichtlichkeit und einfachen Handhabung kommt für Arzneimittel-Unterſuchungen vor allen in Betracht die Methode von Hartley-Baly [1]). Das Prinzip der Methode beruht im weſentlichen darauf, aus der Änderung der Lichtabſorption im ultravioletten Teil des Spektrums an Hand bekannter Geſetzmäßigkeiten auf die Art der hierbei ſtattgefundenen chemiſchen Vorgänge zu ſchließen.

Dieſe Hartley-Balyſche Methode kam auch in vorliegender Arbeit zur Anwendung. Es wurde verſucht, durch Vergleich des Abſorptionsſpektrums des durch UV-Licht veränderten Kodeins mit dem des reinen Kodeins bzw. Kodeinons Ausſagen zu machen über Art und Grad der vorgegangenen Veränderungen insbeſondere über die Möglichkeit eines Übergangs des Kodeins in Kodeinon bei der UV-Belichtung.

Verſuchsanordnung:

Für die Aufnahmen nach Hartley-Baly wurde als Lichtquelle der Funke zwiſchen Eiſenelektroden benutzt. Als photographiſche Platten wurden „Graphiſche Platten" der Firma Perutz-München verwendet. Durſchnittlich wurde eine Belichtungszeit von 10 Minuten gewählt, die bei den gefärbten Löſungen auf 20 Minuten erhöht wurde. Die zu unterſuchenden Löſungen wurden in ein Baly-Rohr gefüllt und ihre Spektren in nacheinanderfolgenden Schichtdicken von 50, 40, 32, 25, 20, 16, 12,5, 10, 8, 6,3, 5 und 4 mm aufgenommen. Die Schichtdicken waren ſo gewählt, daß ihre Logarithmen 1,7; 1,6; 15, uſw. direkt auf das Koordinatenpapier aufgetragen werden konnten. Außerdem wurde zur Kontrolle auf jede Platte das Eiſenſpektrum aufgenommen. Die Auswertung der Aufnahmen geſchah in der Weiſe, daß in durchfallendem Licht die letzte ſichtbare Schwärzung feſtgeſtellt und ihre Entfernung von einer gut zu identifizierenden Linie gemeſſen wurde. Mit Hilfe einer die Wellenlängen des Eiſenſpektrums enthaltenden Kurve wurde dann die

1) W. H. Hartley, Soc. London, 47, 685 E. C. C. Baly und C. H. Deſch, Soc. London 85, 1029.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 16. Februar 1912 in Aeſchach bei Lindau i. B. als Sohn des kgl. Reallehrers Georg Stadelmann. Von 1922 bis 1931 beſuchte ich das Humaniſtiſche Gymnaſium in Bamberg. Nach beſtandener Reifeprüfung widmete ich mich dem Studium der Chemie an der Univerſität Erlangen. Im S.S. 1933 beſuchte ich die Univerſität Wien. Am 29. Oktober 1935 beſtand ich das Chemiſche Verbandsexamen an der Univerſität Erlangen. Vom November 1935 bis April 1937 arbeitete ich an Unterſuchungen über die photochemiſch-oxydative Veränderung von Kodein und Kodeinon, deren Ergebnis die vorliegende Arbeit bildet.

Dr. L. Stadelmann.